PCT

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL Oficina Internacional



SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 5: WO 95/00120 (11) Número de publicación internacional: A1 A61K 9/12 (43) Fecha de publicación 5 de Enero de 1995 (05.01.95) internacional: (81) Estados designados: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, PCT/ES94/00064 (21) Solicitud Internacional: HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, Patente curopea (22) Fecha de la presentación internacional: (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, 21 de Junio de 1994 (21.06.94) NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). (30) Datos relativos a la prioridad: P 9301413 23 de Junio de 1993 (23.06.93) ES Publicada Con informe de búsqueda internacional. (71)(72) Solicitantes e inventores: CABRERA GARRIDO, Juan [ES/ES]; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES). CABRERA GARCIA-OLMEDO, Juan [ES/ES]; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES). (74) Representante común: CABRERA GARRIDO, Juan; Calle Portón de Tejeiro, 2, E-18005 Granada (ES).

- (54) Title: INJECTABLE MICROFOAM CONTAINING A SCLEROSING AGENT
- (54) Título: MICROESPUMA INYECTABLE CONTENIENDO UN AGENTE ESCLEROSANTE

(57) Abstract

Injectable microfoam for sclerotherapy. The sclerotherapy of varices is based on the injection of liquid substances capable of suppressing them. The present invention relates to the preparation of sclerosing substances in the form of a microfoam. The microfoam is prepared with sclerosing agents, and is then injected in the vein to be treated, so that the microfoam displaces the blood contained in the vein and provides for the contact of the sclerosing agent with the vascular endothelium, with a predetermined known concentration and during a controllable time.

(57) Resumen

Microespuma inyectable para esclerosis. La esclerosis de varices se basa en la inyección de sustancias líquidas de conocida capacidad para suprimirlas. La presente invención se refiere a la preparación de sustancias esclerosantes en forma de microespuma. Al elaborar la microespuma con esclerosantes, y su posterior inyección en la vena a tratar, esta microespuma desplaza la sangre que contiene la vena y garantiza el contacto del esclerosante con el endotelio del vaso, a concentración conocida y durante un tiempo controlable.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	GB	Reino Unido	MIR	Mauritania
ΑÜ	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Níger
BE	Bélgica	GR	Grecia	NL	Paises Bajos
BF	Burkina Faso	ETU	Hungria	NO	Noruega
BG	Bulgaria	Œ	Irlanda	NZ	Nucva Zelandia
BJ	Benin	П	Italia	PL	Polonia
BR	Brasil	JP	Japón	PT	Portugal
BY	Belards	KE	Kenya	RO	Rumania
CA	Canadá	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CF	República Centrosfricana	KP	República Popular	SD	
CG	Congo		Democrática de Corea	SE	Sudán Suesta
CH	Suiza	KR	República de Corea	SI	Succia
α	Côte d'Ivoire	KZ	Kazajstán	SK	Eslovenia Estamento
CM	Camerún	ü	Liechtenstein	SN	Eslovaquia
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Senegal
CS	Checoslovaquia	iii	Luxemburgo	TG	Chad
CZ	República Checa	LV	Letonia	TJ	Togo
DE	Alemania	MC	Mónaco	11	Tayikistán
DK	Dinamerca	MD	República de Moldova	UA	Trinidad y Tabago
ES	España	MG	Madagascar		Ucrania
FI	Finlandia	ML	Mali	US	Estados Unidos de América
FR	Prancia	MN		UZ	Uzbekistán
GA	Gabón	MIA	Mongolia	VN	Viet Nam

<u>5</u>

10

15

20

25

30

<u>35</u>

Microespuma inyectable conteniendo un agente esclerosante.

Estado de la técnica.

La esclerosis de varices se basa en la inyecón en ellas de sustancias líquidas, que provocando una reacción inflamatoria localizada propicia la eliminación de estas venas anormales.

Al inyectar un liquido esclerosante, se produce una mezcla de este con la sangre contenida en la vena y se diluye en proporción no conocida. Los resultados son inseguros (por sobre o subdosificación) y limitados a cortos segmentos varicosos .

Confrome decrece el tamaño de las varices a inyectar, menor es esta dilución y más previsibels son los resultados que se obtienen, En nuestros días la esclerosis es una técnica de elección en casos de pequeñas y medianas varices; quedando el tratamiento de aquellas con diametro igual o superior a 7mm. para la cirugía.

Esclerosis y cirugía se complementan actualmente, pero la escleroterapia continua sin poder ser aplicada a grandes troncos varicosos.

En estas varices de gran tamaño, al inyectar una sustancia esclerosante, se desconoce: La concentración de esta en la vena; su homogenea distribución en la sangre y el tiempo que va a estar en contacto con las paredes interiores del vaso tratado.

En 1946 Orbach inyecta en varices de pequeño calibre, unos pocos centímetros cúbicos de aire y comprueba un desplazamiento de la sangre en el interior del vaso, que es ocupada por el aire inyectado. La solución esclerosante introducida a continuación es más eficaz que si hubiese sido inyectada en la sangre.

En gruesas varices, al inyectar aire, no se produce el fenómeno descrito del desplazamiento de la sangre por el aire inyectado, sino que este forma una burbuja en el interior de la vena que hace ineficaz el procedimiento en estos vasos.

Este mismo autor ideó, pocos años más tarde, la inyección de espuma obtenida por agitación de un envase conteniendo

5

15

Tetradecyl Sulfato de Sodio, esclerosante detergente aniónico con alta capacidad espumante.

El procedimiento resulta poco útil por el gran tamaño de las burbujas formadas y peligroso por los efectos colaterales del Nitrogeno atmosferico, poco soluble en sangre.

Ambos metodos tuvieron escasa repercusión práctica siendo empleados sólo en pequeñas varices.

Descripción de la invención

10 Esta invención se refiere a la preparación de una microespuma esclerosante.

De acuerdo con la presente invención se ha descubierto que inyectando en posición horizontal una microespuma de suero fisiológico estéril inerte farmacológicaente; se comprueba que la microespuma provoca el desplazamiento de la sangre contenida en el vaso, incluso en las varices más desarrolladas, debido a que es poca la presión de la sangre contenida en ellas en horizontal.

La elevación del miembro inyectado disminuye aún más la presión venosa, facilitando el relleno exclusivo de la vena con microespuma; permaneciendo ésta en el vaso en tanto no se levante al paciente de la mesa de exploraciones.

Al sustituir la microespuma elaborada con el suero fisio25 lógico, por microespuma elAborada con sustancia esclerosante,
e inyectarla en la vena, esta desplaza la sangre que contiene
la vena y garantiza el contacto del esclerosante con el endotelio del vaso, a concentración conocida y durante un tiempo
controlable, logranadose una esclerosis de todo el segmento
ocupado.

Las ventajas de este procedimiento permiten :

- 1º Conocer la concentración del esclerosante en el vaso, pues la microespuma desplaza la sangre y no se diluye como un líquido en ella.
- 35 2º Garantizar la homogénea distribución del producto de eclerosis en su interior.
 - 3º Controlar el tiempo que se va a mantener en contacto con las paredes internas de la vena.

WO 95/00120 PCT/ES94/00064

3

Factores, todos ellos, no conocidos con exactitud ni controlables utilizando esclerosantes líquidos.

La elaboración de la presente invención se lleva a efecto con la preparación de una microespuma con cualquier sustancia esclerosante, tales como: Polidocanol, Tetradecyl Sulfato de Sodio, Soluciones hipertónicas glucosadas o glucosalinas, Glycerina Cromada, Ethanolamina Oleato, Morrhuato Sódico, Soluciones Iodadas.

Una vez elaborada la microespuma esclerosante por cualquier procedimiento de los existentes, de los que se describen dos a continuación, se introduce en cualquier recipiente estéril que pueda servir para ser luego inyectado en los vasos a tratar, y que permita la estabilidad de la misma, de forma que pueda ser extraída por una jeringa, o cualquier otro instrumento que posibilite su inyección en los vasos a tratar. Ejemplo 1:

La elaboración de la microespuma esclerosante se realiza mediante la mezcla en un recipiente estéril, hermético, y conectado si se desea a una botella a presión de Oxígeno, mezcla de Oxígeno y Carbónico u otros gases fisiológicos; se efectúa un batido mecánico por medio de un micromotor que hace girar un escobillón sumergido en la solución esclerosante a espumar.

Batiendo entre 8.000 y 15.000 rpm., un tiempo comprendido entre 60 y 120 segundos se consigue la microespuma.

Esta se introduce en cualquier contenedor que pueda servir para su posterior almacenamiento y su ulterior inyección en los vasos a esclerosar.

En el caso de que la sustancia esclerosante no posea capacidad espumante se le añade Polisorbato 20, polisorbato 80, Poligelina o cualquier otra sustancia con capacidad espumante admitida como inerte para uso intravenoso.

Ejemplo 2:

<u>5</u>

10

<u>15</u>

20

25

30

<u>35</u>

Se introduce la sustancia esclerosante en un recipiente hermético, presurizado y estéril y por agitación de la solución se consigue la microespuma, con una salida del recipiente para su posterior uso.

5

<u>20</u>

<u>35</u>

Reivindicaciones:

- 1 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, preparadas o de preparación extemporanea, caracterizada porque la microespuma es elaborada con cualquier sustancia esclerosante.
- 2 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es Policadonol.
- 3 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la 10 reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es Tetradecyl Sulfato de Sodio.
 - 4 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia esclerosante es una solución hipertónica glucosada o glucosalina.
- 5 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Glycerina Cromada.
 - 6 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Ethanolamina Oleato.
 - 7 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia empleada es Morrhuato Sódico.
- 8 Microespuma inyectable para usos terapeuticos 1, caracte25 rizada porque la sustancia empleada es cualquier solución iodada.
 - 9 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones anteriores, caracterizada por su aplicación en flebología.
- 30 10 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en el tratamiento de varices esofágicas.
 - 11 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en proctología.
 - 12 Microespuma inyectable para usos terapeuticos, según la reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por su aplicación en angiología.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/ES 94/00064

A. CLASS	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/12		- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
170 5	A61K9/12		
١.		•	
According t	to International Patent Classification (IPC) or to both national class	ification and IPC	:
B. FIELD	SEARCHED		
	locumentation searched (classification system followed by classification s	ation symbols)	
IPC 5	A61K		
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields s	earched . · · ·
' '			
Electronic c	lata base consulted during the international search (name of data be	sse and, where practical, search terms used)	
	•		-
<u> </u>			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	<u> </u>	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 05806 (SINTETICA S.A.) 1	6 April	1-12
	1992	·	
ľ	see claim 1		
١.			1-12
Α	EP,A,O 077 752 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 27 April 198	2	1-12
	see claim 1		
	300 6141111 2		
i			
ĺ			
ŀ			
	•	•	
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed i	n annex.
* Special ca	tegories of cited documents:	are later description with the defending the fact	mational filing data
	ent defining the general state of the art which is not	T later document published after the inte or priority date and not in conflict wi	th the application but
consid	ered to be of particular relevance	cited to understand the principle or th invention	eory underlying the
E cartier	document but published on or after the international date	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot	
	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another	involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the	cument is taken alone
citatio	n or other special reason (as specified)	cannot be considered to involve an in- document is combined with one or me	ventive step when the
other i	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	ments, such combination being obvior in the art.	
"P" docum	ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	"&" document member of the same patent	family
	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sec	arch report
1	9 September 1994	30.09.94	
		Authorized officer	
Name and	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	CINDINGE VIIIVE	
۱.	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Vontuma Amat A	
I	Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inte. onal Application No PCT/ES 94/00064

Patent document cited in search report				Publication date
WO-A-9205806	16-04-92	AU-B- AU-A- CA-A- EP-A-	635449 8495891 2068334 0504340	18-03-93 28-04-92 06-04-92 23-09-92
		JP-T- US-A-	5502681 5310540	13-05-93 10-05-94
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- AU-B- AU-A-	3141641 558152 8916382	28-04-83 22-01-87 21-04-83
		CA-A- JP-B- JP-A- US-A-	1199577 4043889 58079930 4466442	21-01-86 20-07-92 13-05-83 21-08-84

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Sot. ..d internacional N°
PCT/ES 94/00064

A. CLASII CIP 5	FICACION DE LA INVENCION A61K9/12		
Según la clá	esificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación n	scional y la CIP	
	RES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA		
	ción minima consultada (sistema de clasificación seguido de los simi	oolos de clasificación)	
CIP 5	A61K		
Otra docum la búsqueda	nentación consultada además de la documentación minuma en la med	lida en que tales documentos forman parte	de los sectores comprendidos por
·			
Base de dat utilizados)	os electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre	: de la base de datos, y cuando sea aplicab	le, términos de bisqueda
C. DOCUM	IENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoria*	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado	o, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	WO,A,92 05806 (SINTETICA S.A.) 16	5 Abril	1-12
	ver reivindicación 1		
A	EP,A,O 077 752 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 27 Abril 1983 ver reivindicación 1	3	1-12
·	•		
	·		
1			
]			
	·		
	a continuación del Recuadro C se relacionan imentos adicionales	X Véase el Anexo de la familia de p	patenies.
* Categoria	s especiales de documentos citados:	T documento ulterior publicado con por	sterioridad a la fecha de
'A' docum	ento que define el estado general de la técnica, no lerado como particularmente pertinente	presentation internacional o de priori con la solicitud, pero que se cita pari	comprender el principio o la
E docum	ento anterior, publicado ya sea en la fecha de presen-	teoria que constituye la base de la in "X" documento de particular importancia:	la invención reivindicada
"L" docum	internacional o con posteriordad a la misma ento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es)	no puede considerarse nueva o no pu actividad inventiva cuando se conside	
de prie public	oridad o que se cita para determinar la fecha de ación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)	"Y" documento de especial importancia; r invención reinvindicada implique act	
O. docum	ento que se refiere a una divulgación oral, a un em- a una exposición o a cualquier otro tipo de medio	documento esté combinado con otro combinación sea evidente para un ex	u otros documentos, cuya
"P" docum	ento publicado antes de la fecha de presentación internacional, con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	'&' documento que forma parte de la mis	
	que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional	Fecha de expedición del presente info	rme de búsqueda internacional
1	9 Septiembre 1994	30.09.94	
Nombre y o	dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda	Funcionario autorizado	
	NL - 2280 HV Rijswijk		
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A	

1

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solic ... Internacional N°
PCT/ES 94/00064

Documento de patente citado en el informe de búsqueda				Fecha de publicación
WO-A-9205806	16-04-92	AU-B- AU-A- CA-A- EP-A- JP-T- US-A-	635449 8495891 2068334 0504340 5502681 5310540	18-03-93 28-04-92 06-04-92 23-09-92 13-05-93 10-05-94
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- JP-B- JP-A- US-A-	3141641 558152 8916382 1199577 4043889 58079930 4466442	28-04-83 22-01-87 21-04-83 21-01-86 20-07-92 13-05-83 21-08-84